

70,7 ± 8 %. Таким образом, получены данные указывающие на существенную эффективность применения антиоксидантов с целью восстановления функции эндотелия при экспериментальном сахарном диабете.

Литература

1. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Присяжная А.Д. и др. Изменения вазодилататорных реакций сосудистых гладких мышц и системы оксида азота при экспериментальном сахарном диабете // Физиологический журнал. – 2003. – 49, № 4. – С. 24 – 32.
2. Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P., Jaudon M.C. et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance // Diabet Metab – 2000. – 26, № 3. – P. 163 – 176.
3. Cosentino F., Luscher T.F. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // J Cardiovasc Pharmacol – 1998. – 32, № 3. – P. 54 – 61.
4. Hink U., Li H., Mollnau H. et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Circ Res – 2001. – 88, № 2. – P.14-22.
5. Pieper G.M. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction // Hypertension – 1998. – 31, № 5.- P.1047 – 1060.
7. West I.C. Radicals and oxidative stress in diabetes // Diabetic Medicine – 2000. – 17, № 3. - P. 171 – 180.

НЕКОТОРЫЕ СЛЕДСТВИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЭНДОТЕЛИЙ

Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Науменко А.А., Яхновец А.А.

Государственный медицинский университет, г. Витебск

One of very intriguing peculiarity of endothelium is an ability to perceive mechanical (and acoustic) stimulation. Indeed, since the embryonic heart cells starts beating on very early stages of embryogenesis are appearing of pulsatile nature of blood flow and endotheliocytes expose to biomechanical stimulations. These biomechanical stimulations has retained during the whole life of animal organisms. Therefore the endothelium can be considered as a biomechanical sensor (transducer). The endothelium percept first of all influences of “shear stress” blood flow in laminary and turbulency flow.

The action of the law continuity flow under periodic blood flow excitations by cardiac impulses, leads to the formation and maintenance of a rotational flow component in the circulatory system, because of the fact that the heart induces a rotational screw asymmetry in the blood stream and also

generates solitons or soliton-like objects. The solitons or soliton-like objects formed in these conditions (in some references solitons are considered to be identical to running waves of linear density, because both are capable of mass transfer), can be considered to be synchronizers, which establish a quasi-simultaneous working of processes in “the metabolic field” of the animal organism. On the microcirculation level the soliton-like objects can cause propulsion effects. They can convert mass transfer into a dynamic volumetric “forcing out” process and enable “to soak” – transfer of fluids from the vessels into tissues. Energetically this is more advantageous than the traditional classic mechanisms of transcapillary exchange (accordingly of Starling’s “peripheric hypothesis”). The soliton motion can bring about other effects too, for example, the optimal mixing blood mass in circulatory system, reduction of blood friction against the microvessels walls and conservation of structurizational adequacy of blood flow. The soliton motion also explains the Fåhræus-Lindquist effect in many ways.

Owing to solitons creates conditions for minimization of the heart’s energy dissipation and for very complex biomechanical influences on the vascular endothelium. By means of formation double solitons – breezers or single solitons – kink (accordingly sine-Gordon’s equations) can be arised very complex and bizarre biomechanical “shear stress” which lead to endothelial dysfunction.

On account of preservation cardiac pulsations on the microcirculatory level it can be suggested that metabolic activity of endothelium synchronized with main and/or partial harmonics of blood flow pulsations have made up pulsating heart function. Therefore endothelial permeability pulsates and transcapillary exchange pulsates as well.

Практически непреодолимые технические трудности в получении прямых данных о состоянии кровотока в системе микроциркуляции привели к допущению, что пульсации в микроциркуляции сглаживаются в результате податливости микрососудов и диссипации энергии потока крови в них. Поэтому кровоток в капиллярах рассматривался в режиме steady state flow - устойчивый и неп пульсирующий. На этой основе механизм транскапиллярного обмена (массопереноса) вполне удовлетворительно объяснялся «периферической гипотезой Старлинга» (Starling, 1896).

Однако в 1964 году Курт Видергельм сообщил об изобретении и конструировании им “сервонулирующего микроманометра” с высокой степенью разрешения, что позволило регистрировать в капиллярах диаметром 5 микрометров не только колебания давления, вызванные спонтанными вазомоциями, но и пульсирующее давление крови, синхронное с биениями сердца. Исходя из этого, была высказана гипотеза (Ю.Я. Родионов, 1965, 1969), что сохранение пульсирующих колебаний кровотока и давления в

микроциркуляторном русле может определять пульсирующий характер трансапиллярного обмена на фоне “стационарного механизма Старлинга”, а также в пульсирующем режиме может изменяться и проницаемость эндотелия капиллярной стенки. Представленная гипотеза была воспринята аудиторией как некая интеллектуальная провокация и подвергнута критике. Указывалось, что нет оснований ревизовать столь хорошо доказанную “периферическую гипотезу Старлинга”, потому что физиками установлен факт аттенуации пульсирующего компонента кровотока и давления в микрососудах на уровне артериол вследствие “отсечения” ими пульсирующей составляющей потока и давления. Поэтому в капиллярах кровотоков постоянен, а трансапиллярный обмен определяется как процесс фильтрации благодаря действию градиента сил гидростатического и осмотического (онкотического) давления.

Продолжая теоретические поиски для подтверждения или отрицания гипотезы о пульсирующем характере трансапиллярного массопереноса вследствие существования пульсирующей микрогемодинамики, заданной пульсирующей функцией сердца, Ю.Я. Родионов в 1973 году на международном симпозиуме по регуляции ёмкостных сосудов (Ленинград, октябрь 1973 г.), выступая в дискуссии по докладу профессора А.М. Чернуха, изложил идею о том, что трансапиллярный массоперенос может рассматриваться как двухкомпонентный процесс с облигатной и факультативной составляющими. Эта идея довольно активно обсуждалась с участием Джона Шеферда (Клиника Мэйо, США), Пола Джонсона (Аризонский университет, США), Бьерна Фолькова (Каролинский институт, Швеция) и Поля Ванхутта (Лувенский университет, Бельгия). Общий вывод этой дискуссии – проблема существует, она интересна и её необходимо разрабатывать.

По приглашению профессора А.М. Чернуха, вице-президента АМН СССР, Ю.Я. Родионов и В.П. Чиков в 1974 году выступили на очередной сессии Академии медицинских наук СССР. Изложенная ими гипотеза о двойственном характере трансапиллярного обмена побудила участников этого заседания к острой дискуссии. В результате было предложено провести более подробный физико-математический анализ возможной пульсирующей природы трансапиллярного обмена. Серия последующих теоретических работ позволила вполне аргументированно обосновать положение о том, что трансапиллярный массоперенос (\mathbf{n}) имеет по крайней мере две составляющие – *пульсирующую и стационарную (старлинговскую)*:

$$\mathbf{n} = \mathbf{n}_{\partial}^{\text{ст}} + \mathbf{n}_{\phi}^{\text{ст}} = \mathbf{n}_{\partial \text{ стац}}^{\text{ст}} + \mathbf{n}_{\phi \text{ стац}}^{\text{ст}} + \mathbf{n}_{\partial \text{ пульсир}}^{\text{ст}} + \mathbf{n}_{\phi \text{ пульсир}}^{\text{ст}}$$

В более общем виде это можно записать как:

$$\sum \mathbf{n} = G_{(\omega, x, t)}, \text{ где } \mathbf{n} - \text{трансапиллярный массоперенос, } \omega - \text{частота}$$

сердечных пульсаций; x – текущая координата вдоль оси капилляра; t – время [2, 3].

Пульсирующий и стационарный компоненты транскапиллярного обмена можно отнести к облигатному процессу, тогда как механизмы пиноцитоза (цитопемпсиса) можно назвать факультативным (регуляторным) механизмом транскапиллярного массопереноса. Факультативный механизм обеспечивает селективный трансэндотелиальный или трансмембранный транспорт веществ и преимущественно эффективен на веноулярном уровне системы микроциркуляции. С другой стороны, хорошо известно, что в упрощённом виде капиллярная стенка рассматривается как своеобразный физиологический фильтр или биологическое «молекулярное сито». Гликокаликс эндотелиоцитов системы микроциркуляции обладает свойством образовывать квазипериодические субструктуры, играющие важную роль в механизмах ультрафильтрационных процессов, протекающих в этих сосудах [7]. Перемещение веществ через любое сито требует постоянного его встряхивания. Эффект «встряхивания» биологического «молекулярного сита» капиллярных мембран системы микроциркуляции обеспечивается пульсациями кровотока и давления крови, создаваемыми сердцем. Кстати, можно рассмотреть и аналогию капиллярных мембран с К-ситом или К-фильтром, для функционирования которых необходим градиент гидростатического давления. Такой градиент (градиенты) давления может создаваться вследствие перераспределения части гидродинамического давления крови, что возможно в условиях сохранения микропульсаций кровотока и давления на уровне микроциркуляции.

Поскольку капиллярная мембрана, через которую осуществляется жизненно необходимый транскапиллярный массоперенос, представлена эндотелиальной выстилкой, то первые механические (как и вся совокупность других воздействий на эндотелий изнутри сердца и сосудов) влияния биофизических и реологических характеристик крови (кровотока и давления) испытывает именно эндотелий. Достаточно вспомнить, что биения эмбриональных кардиомиоцитов начинаются на самых ранних стадиях эмбриогенеза (Д.Л. Длигач, Б.С. Кулаев, 1989). Поэтому механические воздействия на эндотелиоциты, начинаясь с самых ранних моментов развития эмбриона, продолжают на протяжении всей постнатальной жизни животного организма и человека.

Ещё 15 – 20 лет тому назад эндотелий рассматривался многими морфологами как наиболее просто организованные клеточные формы [1]. Считалось, что некоторое усложнение строения эндотелия можно обнаружить лишь в развивающихся или регенерирующих сосудах, где эндотелиоциты приобретают свойства клеток с «синтетическим фенотипом». Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность полостей сердца и всех кровеносных сосудов, представляет в общей сумме достаточно массивный, распределённый во всей сосудистой системе животного организма орган.

Вообще одной из самых интересных особенностей эндотелия является его способность воспринимать механические (в том числе и акустические) стимулы, то есть являться сенсором, датчиком этих механических сигналов. Ещё раз подчеркнём, что эти сигналы начинают воздействовать на эндотелиоциты уже в самом раннем периоде эмбриогенеза в результате биений эмбриональных кардиомиоцитов. Вот почему на уровне эндотелия можно увидеть тот впечатляющий воображение факт, что кардиогенная, наряду с нервной и биохимической (гуморальной) стимуляцией сосудистой системы играют ключевую роль в организации кровотока, в поддержании целостности сосудистого русла и в осуществлении базального управления функциями периферических органов и тканей. В этом смысле эндотелий обеспечивает интегрирующую, адекватную физиологическим требованиям подстройку динамического состояния сосудистого русла гемодинамическим и гемореологическим особенностям кровотока. Существенную роль при этом должны играть системы свёртывания крови, фибринолиза, комплемента, образования кининов прессорного (ангиотензины) и депрессорного (брадикинин) действия; система арахидонового каскада, NO-синтазный механизм и т.п., деятельность которых синхронизируется во многом благодаря ритмическим пульсациям, создаваемым сердцем. Совершенно очевидно, что эндотелий может быть вовлечен и в целый ряд механизмов патологии сердечно-сосудистой системы (В.И. Шебеко, 1999).

Биения сердца создают не только переменное электромагнитное поле и механические (в том числе и акустические) колебания в пределах животного организма, но и по крайней мере две формы движения крови – *пропульсивное, поступательное, и вращательное*. Действие закона неразрывности потока при условии периодических его возбуждений сердечными пульсациями приводит к обособлению поступательного движения крови в **солитоны** или в «**солитоноподобные объекты**». В геометрически сложно устроенной системе кровообращения такой солитон поддерживается наличием вращательного компонента потока, потому что сердце, благодаря своему биологическому устройству, вносит вращательную винтовую компоненту в это движение потока крови [2, 3]. Аналитические исследования позволили предположить, что каждый сердечный выброс должен предваряться сигналом, обеспечивающим подготовку периферических отделов системы кровообращения (ПСК) к восприятию очередной порции энергии и массы. Без такого сигнала сложнейшие процессы в организме не могли бы совершаться «точно и в срок», потому что ПСК в какой-то момент времени может оказаться не готовой к адекватному ответу на сердечное сокращение. Отсюда, в системе кровообращения должна осуществляться функция некоторой синхронной регуляции и управления массо и энергообмена. Что может служить сигналом синхронизации в сердечно-сосудистой системе? В ответе на этот

сложный вопрос мы сконцентрируем своё внимание не на электромагнитных сигналах, генерируемых сердцем (это особая тема для анализа проблемы!), а на возможных механических воздействиях сердца на всю сердечно-сосудистую систему в целом и на её внутреннюю выстилку, представленную эндотелиальным монослоем. Можно постулировать, что генерируемый сердцем волновой объект – солитон, распространяющийся по сосудистому руслу от сердца до системы микроциркуляции, опережая волну массопереноса, «уведомляет» ПСК об идущих вслед за ним волнах массы. Более того, в своих параметрах такой солитон должен нести также информацию о характере волн массы. Благодаря формированию солитонов обеспечивается активация всей периферической системы кровообращения и микроциркуляции, которые к данному моменту времени, очевидно, находятся в «фазе релаксации» после восприятия предшествующего сердечного выброса. Поэтому солитон можно рассматривать в качестве «синхронизатора», обеспечивающего квазисовременное и однонаправленное протекание метаболических и других процессов в органах и тканях. Естественно, посредником в этих сложных взаимоотношениях и взаимодействиях является сосудистый эндотелий.

В начале 21 века появились научные работы, устанавливающие тот факт, что биомеханическая активность сосудистого эндотелия является «детерминантой» его функционального фенотипа. В этом проявляется поразительная «фенотипическая пластичность» эндотелия. Исследовалась культура эндотелиоцитов человека, которые были стимулированы гидродинамическими воздействиями в режимах «постоянного ламинарного напряжения сдвига» (steady laminar shear stress) и «турбулентного напряжения сдвига», эквивалентных во времени и в пространстве таковым, возникающим в условиях «in vivo». Оказалось, что каждый из этих биомеханических стимулов видоизменял транскрипционную активность не менее, чем одного из 11397 генов ДНК с явлением как усиления экспрессии своих продуктов (upregulation), так и её подавления (downregulation). Было установлено, что в ответ на «ламинарное напряжение сдвига» обнаруживается образование комплекса «апикального цитоскелета» эндотелиоцитов, состоящего из структурных и сократительных белков. Сделан общий вывод о том, что эндотелиоциты обладают способностью различать, распознавать даже особенности биомеханических сил и передавать эти сигналы таким образом, что в конечном счёте эндотелий фенотипически видоизменяется [8].

Это означает, что гемодинамические силы являются мощными модуляторами экспрессии генов в эндотелиоцитах.

Отсюда следует, что пульсирующая природа кровотока, создаваемого сердцем, формирует сложные взаимодействия гемореологических сил – сил «напряжения сдвига», воздействующих на эндотелий и все компоненты стенок кровеносных сосудов в ламинарном

режиме, в режиме циклических сил в ритме сердечных пульсаций и в ритме спонтанных вазомотий, и сил гидростатического (гемодинамического) давления. Вслед за нами, хотя и независимо (такова не только ограниченность информационного поля этого периода времени, но и соответствующие технологические и технические возможности, а также уровень развития методических приёмов!), к аналогичным физиологическим выводам пришли и другие исследователи [6, 7, 8]. Как видно, эти выводы удалось подтвердить прямыми экспериментальными доказательствами.

На первой конференции по «Дисфункции эндотелия» в Витебске в 2000 году мы обращали внимание исследователей на то, что вполне вероятно в «критических зонах» артерий, там, где находятся места бифуркаций, зоны резкого изгиба артерий, образование сосудистых ветвей под прямыми или острыми углами, и т.п., создаются гемодинамические и гемореологические условия для дисфункции эндотелия. Эндотелиоциты в этих зонах приобретают «атерогенный фенотип». Одной из причин этого может быть усложнение биофизических характеристик солитонов или «солитоноподобных объектов», создаваемых сердцем. Например, в этих местах могут рождаться «двойные солитоны-бризеры», либо одиночные простые солитоны, причудливо скрученные в виде «простой петли» (обе формы этих солитонов выводятся из уравнения «синус-Гордона»). Именно в этих местах сосудистого дерева формируются не только условия для турбулентности кровотока, для возникновения завихрений, «обратных потоков», перемещающихся с различными скоростями, но и рождаются сложнейшие по своим биофизическим характеристикам биомеханические «напряжения сдвига», воздействующие на эндотелий и субэндотелиальные структуры. Кроме того, в таких местах сосудистой системы могут появляться «зоны застоя, стагнации крови», способствующие дисфункции эндотелия.

Подводя общий итог, можно прийти к следующим выводам.

Силы гравитации, механические движения и гемодинамические напряжения играют существенно важную роль в развитии и дифференцировке тканей, в регуляторных процессах, происходящих на уровне клеток. Так, кардиомиоциты способны воспринимать механические растяжения и превращать их в биохимические сигналы, стимулирующие, например, развитие гипертрофии кардиомиоцитов (J. Sadoshima, S. Tzumo, 1997). Механочувствительность клеток хорошо заметна в экспериментах с применением метода «patch-clamp» - захват специальной микропипеткой части, «лоскутка», клеточной мембраны для исследования механизмов мембранной проницаемости и т.д. (O.P. Hamill, D.W. McBride, Jr, 1997). Механочувствительностью обладают ионные каналы, чувствительные к растяжению, структурные компоненты цитоскелета, интегрины, кадгерины, селектины и другие молекулы клеточной и межклеточной

адгезии, а также соединения, относящиеся к «сигнальным молекулам». Введён даже термин “tensegrity” (D.E. Ingberg, 1997) – “натяжённость” - состояние «прочного, тугого натяжения», которое проявляется сопротивлением клетки к растяжению (натяжению). В ответ на непосредственные механические напряжения, приложенные к клеточной поверхности, в определённых её местах возможна некоторая концентрация механической энергии, стимулирующей механодатчики.

Взаимодействия гемореологических сил «напряжения сдвига» с сосудистым эндотелием можно рассматривать как пример особой механорегуляции функции клетки (P.F. Davies, K.A. Barbee, M.V. Volin et al., 1997). Эндотелий, являясь механочувствительным датчиком, обеспечивает пульсирующий (дискретный в форме «биологического квантования») характер экспрессии продуктов, кодируемых «механочувствительными сайтами» ДНК эндотелиоцитов. Этот «механочувствительный механизм» оказывает регуляторное действие как в условиях ламинарного потока крови, так и при различных видах турбулентности потока. В частности, установлено, что «напряжение сдвига» при ламинарном потоке оказывает мощный защитный эффект против комплементзависимого повреждения эндотелия. Провоспалительный ответ эндотелиоцитов при активации комплемента смягчается или устраняется усиленной продукцией ингибирующего комплемент белка кластерина. Возможно, этот механизм участвует в антиатерогенных эффектах и препятствует дисфункции эндотелия.

Транскапиллярный обмен (массоперенос) пульсирует в режиме пульсаций кровотока, генерируемых сердцем. Проницаемость эндотелия системы микроциркуляции, характеризующаяся высокой динамичностью, в существенной мере изменяется в ритме, синхронизированном с основной или частными гармониками пульсаций кровотока и гемодинамического давления. Преимущественно (в облигатном режиме) эти механизмы должны быть наиболее эффективными в артериолярных (артериальных) отделах сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции. Кроме того, трансэндотелиальная передача механических сигналов осуществляется как в ритме биений сердца, так и в ритмах спонтанной механофизической активности – «регулируемые частоты». Поэтому, например, на уровне системы микроциркуляции можно зарегистрировать пики «спонтанных вазомоций», и во многом поэтому уже давно некоторые исследователи пришли к идее о существовании так называемых «периферических сердца».

Метаболическая активность эндотелиоцитов, синхронизированная с гармониками сердечных пульсаций, также должна «пульсировать» или по крайней мере иметь «пульсирующий базальный компонент».

Литература

1. Банин В.В., Алимов Г.А. – Эндотелий как метаболически активная ткань (синтетические и регуляторные функции). // Морфология (Архив анатомии. Гистологии и эмбриологии).- 1992.- Т.102, вып. 2.- С.10 – 35.
2. Родионов Ю.Я., Науменко А.А., Яхновец А.А. – Сердце как энерго-информационный организатор кровотока в системе макрогемодинамики и микроциркуляции. Кардиальный уровень интеграции животного организма. // Девятый съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 5 – 6 сентября 1996 г.). Тез. докл, Минск.- 1996, С. 87 – 88
3. Rodionov Yu. Ya., Shebeko V. I., Naumenko A.A., Yakhnovetz A.A.- The heart as an energy-informational organizer of blood flow. The cardiac integration level. // XXXIII International Congress of Physiological Sciences. Abstracts. - St.Petersburg. - 1997. - P.60.19.
4. Шебеко В.И. – Эндотелий и система комплемента // Витебск: ВГМУ, 1999.- 149 стр.
5. Gimbrone M.A., Jr., Nagel T., Topper J.N. - Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. // J. Clin. Invest.- 1997.- V.99, №8, P.1809-1813.
6. Garcia-Cardena G., Comander J., Anderson K.R., Blackman B.R., Gimbrone M.A., Jr. - Biomechanical activation of vascular endothelium as a determinant of its functional phenotype. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2001.- V.98.- №8.- P.4478-4485.
7. Squire J.M., Chew M., Nneji G., Neal C., Barry J., Michel C. - Quasi-periodic substructure in microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? // Journ. of Structural Biology.- 2001.-V.136.- Is.3.- P.239 – 255.
8. Urbich C., Fritzenwanger M., Zeiher A.M., Dimmeler S. - Laminar shear stress upregulates the complement-inhibitory protein clusterin: a novel potent defense mechanism against complement-induced endothelial cell activation // Circulation. - 2000. – 101(4), P.352 – 355.

ПОСТРАДИАЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АОРТЫ В МОЛОДОМ И СТАРОМ ВОЗРАСТАХ

Соловьева Н.Г.

***Белорусский государственный педагогический университет
им. М. Танка, г. Минск***

The aim of this work is to study post-radiation modification of regulatory influence of endothelium on functional activity of aorta in the young and old ages.